

DOI: 10.13376/j.cblls/2020044

文章编号: 1004-0374(2020)04-0343-06

维生素家族对免疫细胞影响的研究进展

赵翰卿, 李欣怡, 汪瑞琦, 陈广洁*

(上海交通大学医学院免疫学与微生物学系, 上海 200025)

摘要: 机体免疫系统中的免疫细胞主要分为固有免疫细胞和适应性免疫细胞两类, 这些免疫细胞参与机体的免疫调节, 维持机体的免疫稳态, 降低疾病对机体的损害。各种外源性或内源性因素影响免疫细胞的增殖、分化和功能表达等, 其中包括各类机体所需的维生素。该文就不同种类的维生素对免疫细胞的免疫调节进行综述, 以期对维生素调节免疫细胞方面的研究提供一定的帮助。

关键词: 维生素家族; 免疫细胞; 免疫调节

中图分类号: R392 文献标志码: A

Research progress of the vitamin family on immunocytes

ZHAO Han-Qing, LI Xin-Yi, WANG Rui-Qi, CHEN Guang-Jie*

(Department of Immunology and Microbiology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

Abstract: A variety of immune cells, mainly composed of innate and adaptive ones, participate in the process of immunomodulation to keep physiological homeostasis, which can further protect the organism from illness and dysfunction. On the other hand, cellular proliferation, differentiation and regulation of immunocytes are under control of both exogenous and endogenous factors, among which vitamins play a vital role. This review summarizes the effects of various vitamins on immune regulation, hopefully to provide guidance for future investigation in the field.

Key words: vitamin family; immune cells; immune regulation

人体免疫系统具有免疫监视、免疫防御和免疫调控的作用, 它由各种免疫器官、免疫细胞和免疫活性物质组成。免疫系统和机体其他系统共同维持了机体内环境的稳定。

免疫系统分为固有免疫系统和适应性免疫系统。固有免疫系统的应答具有非特异性的特点, 能对外源性或内源性的病原体或体内其他有害成分产生快速的免疫应答。固有免疫细胞主要有粒细胞、单核细胞、树突状细胞、肥大细胞、NK 细胞等。适应性免疫系统主要包括 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞。T 淋巴细胞根据功能可分为三类: 辅助 T 细胞(helper T, Th)、调节性 T 细胞(regulatory T, Treg) 和细胞毒性 T 细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL), 其中 Th 细胞主要包括 Th1、Th2 和 Th17 细胞。Treg 细胞和 Th2 细胞对炎症反应有抑制作用, 相反地, Th1 细胞和 Th17 细胞可以促进炎症反应。在固有

免疫和适应性免疫中还有各类免疫分子参与应答, 如细胞因子等。

固有免疫系统和适应性免疫系统通过抗原提呈细胞(antigen processing cell, APC) 相互联系, 固有免疫系统中的巨噬细胞、树突状细胞等均可以作为 APC, 提呈抗原肽给 T 淋巴细胞表面的特异性受体识别, 以激活和促进 T 细胞的增殖和分化。

食物中的一些成分, 如甘露糖、香菇多糖、盐、乳铁蛋白等, 对免疫细胞有一定的调节作用, 它们有的调控免疫细胞的增殖和分化, 有的调节免疫细胞亚群的功能表达和一些细胞因子的分泌。同样地,

收稿日期: 2019-10-15; 修回日期: 2019-10-30

基金项目: 上海交通大学医学院第十三期大学生创新训练项目(1319038)

*通信作者: E-mail: guangjie_chen@163.com

维生素家族的一些成员也被证实具有类似的作用。维生素是生命体维持正常生理功能所需的一类微量有机物,在人体生长、代谢、发育中起到重要的作用。维生素不能直接产生能量,而是参与机体代谢的调节。维生素家族是一类化合物的总称,包括几十种功能各异的维生素家族,其主要分为脂溶性维生素和水溶性维生素两类。脂溶性维生素包括维生素 A、维生素 D、维生素 E、维生素 K;水溶性维生素主要有维生素 B1、维生素 B2、维生素 B6、维生素 B12、维生素 C 等。

人体无法合成大多数的维生素,需要从食物中摄取。虽然人体对维生素的需求量很小,但是维生素的摄入不足会导致维生素缺乏症。已有研究表明,某些维生素的缺乏会导致夜盲症、佝偻病、坏血病、脚气病、贫血等。维生素的缺乏对多发性硬化(multiple sclerosis, MS)、类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)等自身免疫病等也有一定的影响,某些维生素家族的成员可以调控固有免疫细胞和适应性免疫细胞的生长和分化,刺激一些细胞因子的表达以调控免疫应答。

下面将综述维生素家族成员对免疫细胞影响的研究进展。

1 脂溶性维生素对免疫的影响

1.1 维生素A

维生素 A,又名视黄醇,是最早发现的维生素。维生素 A 主要分为两类,一是维生素 A 醇,主要存在于动物的肝脏、血液和视网膜中,这是维生素 A 常指的形式;二是胡萝卜素,直接存在于胡萝卜等各种蔬菜水果中。食物摄取是人体内维生素 A 的主要来源。维生素 A 能维持正常视觉功能,维持骨骼正常生长发育,作为营养增补剂防止皮肤粗糙。维生素 A 有助于正常细胞的增殖和生长,但可以抑制肿瘤细胞的生长^[1]。研究表明,维生素 A 在免疫调节方面也有一定的作用。

在乙醇脱氢酶作用下,维生素 A 代谢产生维甲酸,维甲酸对 T 细胞的分化有显著影响。在 MS 患者中,维甲酸作为辅助营养补给,与细胞因子 TGF- β 共同作用,二者通过对转录因子 Foxp3 表达的调节影响 CD4⁺ T 细胞向 Treg 的分化。2008 年, Mora 等^[2]报道了维甲酸能通过精氨酸酶 1 间接促进 Treg 的分化。此外,2017 年, Bivona 等^[3]报道了维甲酸抑制 Th 细胞向 Th17 亚群的分化,抑制炎症反应,在肠道等特定环境中,维甲酸能够上调细

胞膜上 $\alpha_4\beta_7$ 和 CCR9 等肠道 T 细胞归巢相关分子,促进 CD4⁺ T 细胞向肠道的迁移和定居,维持黏膜免疫。

1.2 维生素D

维生素 D 调节体内血钙、磷的平衡,在佝偻病、恶性肿瘤、神经系统疾病、心血管系统疾病、新生儿败血症等疾病的治疗中都起到一定的作用。维生素 D 在人体内的主要活性代谢产物是 1,25-二羟维生素 D₃(1,25-(OH)₂-D₃),它是一种有效的免疫调节剂。1,25-(OH)₂-D₃ 可以抑制 M1 型巨噬细胞生长^[4],并促进 CD8⁺ T 细胞的增殖^[5]。2017 年, Buondonno 等^[6]报道在 RA 等自身免疫病中,维生素 D 有不同程度的缺乏。

在适应性免疫系统调节方面,2013 年, Yang 等^[7]报道维生素 D 可以抑制炎症反应,提高细胞因子 IL-10 的表达以促进 Treg 细胞的分化,同时抑制 IL-6 的分泌以抑制 Th17 细胞的生长,其研究发现 1,25-(OH)₂-D₃ 可以通过调控相关细胞的转录因子,如 Th1 细胞的 STAT1 和 STAT4, Th2 细胞的 GATA3 和 c-Maf 诱导 Th1 细胞向 Th2 细胞分化。

许多免疫细胞中存在维生素 D 受体(VD receptor, VDR),VDR 可以通过结合类视黄醇 X 受体(retinoid X receptor, RXR),调控细胞核内维生素 D₃ 响应元件(VD response element, VDRE)的表达,从而在核内编码各类细胞因子的表达。1,25-(OH)₂-D₃ 通过降低 IL-2、IFN- γ 、TNF- α 等细胞因子的表达抑制 Th1 细胞的生长,通过提高 IL-4、IL-5、IL-10 的表达促进 Th2 细胞的生长^[7]。

值得一提的是,过去的十年中维生素 D 与自身免疫性疾病的关系日渐凸显,尤其机体维生素 D 含量与系统性红斑狼疮、甲状腺毒症、1 型糖尿病、虹膜睫状体炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎、寻常型牛皮癣、血清学阳性类风湿性关节炎、风湿性多肌痛等自身免疫性疾病的发展呈负相关。补充维生素 D 或许是辅助皮质类固醇激素治疗该类疾病的重要方式^[8]。维生素 D 通过对 Treg 的调节,有助于缓解自身免疫性甲状腺疾病的症状;大量的临床研究数据表明高水平的维生素 D 有助于降低多发性硬化症的发病风险;系统性红斑狼疮患者体内维生素 D 的水平低于健康者^[9];研究者们也发现,维生素 D 能够通过影响 7-脱氢胆固醇还原酶(7-dehydrocholesterol reductase, DHCR7)基因的多态性进一步影响到类风湿性关节炎患者中脂质的代谢与含量^[9],然而大部分报道均没有涉及维生素 D 对自身免疫性疾病调控

的具体机制。

1.3 维生素E

维生素 E 是一种抗氧化剂, 在提高生育能力、抗衰老、防范心血管疾病、美容等方面有一定的作用。据报道, 一些维生素 E 的衍生物有助于诱导肿瘤细胞的自噬和凋亡。维生素 E 有八种形式, 其中在免疫调节方面起到关键作用的是 α -生育酚, 维生素 E 的缺乏会导致炎症反应失调、细胞膜完整性的破坏和细胞周期的紊乱等, 也会使得微生物的感染能力增加。实验证明饮食中摄入维生素 E 对 NK 细胞、巨噬细胞、淋巴细胞等均有调节作用^[10]。

维生素 E 对机体免疫调节方面的作用分为直接和间接两种: 维生素 E 直接作用于免疫细胞的细胞膜, 对细胞膜完整性的保持和膜信号分子的转导起到作用^[10]。2012 年, Molano 和 Meydani^[11] 报道维生素 E 可以通过调控相关信号蛋白的磷酸化水平、减少免疫缺陷相关的突触形成来改善年龄相关的 CD4⁺ T 细胞的缺陷。维生素 E 同样可以影响 CD4⁺ T 细胞和抗原提呈细胞之间的免疫突触, 介导 T 细胞的分化^[10]。

维生素 E 对免疫的间接影响表现在抑制促炎细胞因子和前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 等炎症介质的分泌, 抑制 T 淋巴细胞的增殖, 降低 IL-2 的表达, 进而抑制 Th1 细胞的生长。老年个体补充维生素 E 有助于减少其他炎症标记物的产生, 包括肿瘤坏死因子 TNF- α 和 IL-6^[10]。

维生素 E 和维生素 C 作为两种不同抗氧化机制的抗氧化剂, 存在协同作用。2018 年, 唐向亮^[12] 报道维生素 C 和 E 的联合使用有助于干预邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯 (diethylhexyl phthalate, DEHP) 所致的睾丸发育异常。多篇报道显示, 维生素 E 在两者的协同作用中起到的是辅助调节的作用, 维生素 E 有助于增强维生素 C 的抗氧化性, 进而对机体各方面的功能进行调节。鉴于维生素 C 和 E 在免疫方面广泛的单独作用, 其协同作用在免疫方向是否有作用值得进一步研究。

1.4 维生素K

维生素 K 无法在人体内直接合成, 其主要来源一是肠道微生物的合成分泌, 二是以鱼类为主的肉类。天然的维生素 K 有 K1 和 K2 两种形式, 具有耐酸、耐热、耐高温等特质, 能够在食物烹饪过程中较好的保存。维生素 K 的活性形式是 2-甲基-1,4 萘醌, 是一种重要的凝血因子, 它参与到 γ -氨基谷氨酸等物质的生物合成过程之中^[13]。

现阶段维生素 K 与免疫的直接关系不甚明确。但是维生素 K 作为肠道菌群的代谢产物, 能够作为指标来表征包括克罗恩病和溃疡性结肠炎等胃肠道疾病的微生物菌群状态, 进一步表征病理状态^[14]。也有少量研究指出维生素 K 具有一定的直接免疫调节作用。维生素 K 能够抑制单核巨噬细胞产生细胞因子 IL-6, 也能够一定程度上抑制由脂多糖引起的免疫反应^[15], 但是维生素 K 对机体免疫方面的具体影响以及其中蕴含的机理有待深入。

2 水溶性维生素与免疫的关系

2.1 维生素B

维生素 B 曾经被科学家们认为是一种有单一结构的化合物, 但是后来的研究表明, 维生素 B 是一大类维生素的集合。这些维生素均为水溶性维生素, 在调节机体新陈代谢、维持皮肤健康状态、促进细胞的生长和分裂等方面都有一定的作用。

一些维生素 B 家族的成员有我们熟知的名字。如维生素 B4 即腺嘌呤, 是 DNA 和 RNA 的重要组成部分; 维生素 B8 即肌醇, 有助于治疗肝炎、肝硬化、脂肪肝和血液中胆固醇过高等疾病; 维生素 B11 即水杨酸, 常用的感冒药阿司匹林即水杨酸衍生物, 水杨酸同样具有祛角质、杀菌、消炎等作用。

这其中, 人体所需的维生素主要有维生素 B1、维生素 B2、维生素 B3、维生素 B5、维生素 B6、维生素 B7、维生素 B9、维生素 B12。后文将详述这些成员在机体免疫调节中的作用, 其他维生素 B 家族的成员与机体免疫无关, 在此不对其进行过多的讨论。

2.1.1 维生素B1

维生素 B1 又名“抗脚气病维生素”, 种子谷物的外皮、芹菜中含量相对丰富。维生素 B1 主要来源于食物, 无法在人体内合成, 其在人体内的活性形式为焦磷酸硫胺素 (thiamine pyrophosphate, TPP), 参与糖类的分解代谢, 也能够促进胃肠道蠕动。2015 年, Spinass 等^[16] 报道, TPP 通过调节血红素依赖性氧化酶的活性, 从而影响免疫细胞中细胞间黏附分子 (intercellular cell adhesion molecule, ICAM) 的表达。2018 年, Moskowicz 等^[17] 报道 TPP 的抗氧化性能够拮抗中性粒细胞的免疫氧化作用, 并通过对 NF- κ B 通路的抑制降低巨噬细胞释放细胞因子的水平, 起到抗炎作用。

2.1.2 维生素B2

维生素 B2 又名“核黄素”, 是黄酶类辅基的

重要组成部分,参与黄素腺嘌呤与黄素单核苷酸在体内的递氢供氢反应。维生素 B2 的缺乏会抑制脂肪酸氧化过程中的乙酰辅酶 A 脱氢酶的活性,不利于乙酰辅酶 A 的生成,从而影响脂肪代谢与三羧酸循环 (tricarboxylic acid cycle, TCA)。而成熟 B、T 细胞对于 TCA 与脂肪代谢的依赖性明显增强,乙酰辅酶 A 生成的受阻会影响免疫细胞的成熟以及相关免疫应答,提示维生素 B2 对免疫应答的直接关系^[1]。维生素 B2 与维生素 B6 有协同作用,维生素 B2 辅助调节维生素 B6 的犬尿氨酸代谢通路(见维生素 B6 部分)。

2.1.3 维生素B3

维生素 B3 即维生素 PP,通常经食物摄入后在人体内转化为其活性形式烟酰胺,参与构成辅酶 I 和辅酶 II,在多种细胞生命活动中发挥重要作用。

维生素 B3 对于免疫的影响主要表现为介导巨噬细胞的抗炎作用,并间接影响 T 细胞的免疫应答。2014 年, Singh 等^[18]报道在多种存在巨噬细胞过度激活的自身免疫病中,维生素 B3 含量偏低。其研究进一步表明,维生素 B3 通过影响以巨噬细胞为主的一系列吞噬细胞的吞噬活性以降低免疫效应;维生素 B3 抑制巨噬细胞的 ROS 信号通路,降低其对病原的清除功能,表现为抗氧化作用。

2.1.4 维生素B5

维生素 B5 即泛酸,是三羧酸循环中辅酶 A 的前体化合物,人体无法直接合成,主要来源于食物摄取。维生素 B5 在机体内的活性形式通过转化为辅酶 A 参与到细胞的各种能量代谢进程中,调节抗体的合成,并且具有一定的抗氧化功能。

维生素 B5 对于免疫的影响主要体现在通过能量代谢间接影响免疫及相关应答。维生素 B5 具有一定的抗炎功能。2018 年, Nemazannikova 等^[19]报道在皮炎、MS 等自身免疫性疾病中发现维生素 B5 的摄入量较低。2015 年, Li 等^[20]报道维生素 B5 作为免疫佐剂促进 IL-6 和 TNF- α 等细胞因子的分泌,激活巨噬细胞的免疫应答。免疫调节所需维生素 B5 的剂量及其与疾病状态的关系有待进一步研究。

2.1.5 维生素B6

维生素 B6 包括吡哆醛、吡哆醇和吡哆胺三种形式,不能在人体内从头合成,主要来源于食物。维生素 B6 在肝脏代谢为主要的活性形式磷酸吡哆胺,后作为辅酶参与细胞内氨基酸代谢等生化反应。

2017 年, Ueland 等^[21]报道维生素 B6 不足会

引起血清中一些抗体和抗炎细胞因子 IL-2 水平的下降, IL-4 等抑炎细胞因子含量的上升。2017 年, Qian 等^[22]报道维生素 B6 的缺乏影响 CD3 分子与 TCR 的装配过程,略微降低 T 细胞的增殖能力,影响未成熟 T 细胞向成熟 T 细胞的转化过程,推测维生素 B6 对该过程的影响通过其辅酶活性影响色氨酸合成代谢而实现。2014 年, Theofylaktopoulou 等^[23]报道维生素 B2 与维生素 B6 同时是犬尿氨酸通路的重要组分,帮助色氨酸的代谢和 NAD⁺ 的再生,产生能量并影响细胞内蛋白质的合成与装配。也有研究推测这一过程可能通过作用于 JAK/STAT 通路实现,但其具体机制尚未明确。

2.1.6 维生素B7

维生素 B7 又名生物素、维生素 H、辅酶 R,广泛分布于动植物的组织中。维生素 B7 是参与脂肪酸代谢、亮氨酸降解和糖异生的羧酸酶的必需辅助因子,有助于维系人体的生长和发育。

维生素 B7 在自身免疫性疾病的治疗中起到了一定的作用。MS 是一种慢性炎症性脱髓鞘中枢神经系统疾病,2015 年, Sedel 等^[24]报道在 MS 等自身免疫性疾病中,维生素 B7 作为乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl CoA carboxylase, ACC) 的辅助因子,辅助 ACC 合成髓鞘修复所需的脂肪酸。维生素 B7 同时还可以促进轴突髓鞘的再生,减少轴索缺氧。因此,适当增大维生素 B7 的剂量可以减缓 MS 的病程。

2.1.7 维生素B9

维生素 B9 又称叶酸,在人体内参与 DNA 和 RNA 的合成、氨基酸的代谢和血红蛋白的合成,是机体细胞生长和增殖所必需的物质。叶酸的缺乏会导致巨幼红细胞性贫血症和白细胞减少症。

2017 年, Kunisawa 等^[25]报道甲氨嘌呤作为维生素 B9 的拮抗剂,可以阻断维生素 B9 介导的核苷酸合成,在肿瘤和 RA 的治疗中起到作用。维生素 B9 结合 Treg 细胞表面的叶酸受体 4 可以促进 Treg 细胞的分化和生长, Treg 细胞的分化有助于维持肠道免疫系统的稳态。

2.1.8 维生素B12

维生素 B12 又称钴胺素或氰钴素,是一种由含钴的卟啉类化合物组成的 B 族维生素,主要存在于肉类和大豆中。维生素 B12 可以促进红细胞的发育和成熟,它的缺乏则会导致严重的贫血。2018 年, Pannérec 等^[26]报道维生素 B12 的缺乏会使肠道摄取和肾脏重吸收功能衰退,从而加速人体的衰老。

维生素 B12 以辅酶的形式增加叶酸的利用率, 促进碳水化合物、脂肪和蛋白质的代谢。在免疫学方面, 维生素 B12 与维生素 B9 协同作用, 作为维生素 B9 的辅酶参与维生素 B9 对机体的免疫调节^[27]。

2.2 维生素C

维生素 C 是一种高效的抗氧化剂, 也是人体必需的微量营养素, 维生素 C 广泛存在于各类蔬菜和水果中。调查显示, 维生素 C 有助于阻断亚硝酸铵的形成, 每天摄入大量的维生素 C 有利于胃癌、肺癌、结肠癌等的预防^[28]。维生素 C 由两种形式组成, 还原型的抗坏血酸 (ascorbic acid, AA) 和氧化型的脱氢抗坏血酸 (dehydroascorbic acid, DHAA), 其中 AA 是维生素 C 的主要形式。

在自然界中, 维生素 C 主要通过两种方式转运, AA 通过钠离子依赖性的维生素 C 转运蛋白 (sodium-dependent vitamin C transporter, SVCT) 进入细胞, 而 DHAA 通过葡萄糖转运体 (glucose transporter, GLUT) 进行转运。

维生素 C 对各类免疫细胞的分化和成熟均有一定的促进作用。在固有免疫系统中, 维生素 C 增强 NK 细胞的增殖, 并且可以在吞噬细胞内积聚, 增加吞噬细胞的趋化性以杀伤一些致病性微生物。在适应性免疫中, 维生素 C 增强 T 细胞的增殖并可能促进 Th2 细胞向 Th1 细胞的转化, 维生素 C 可增加 TNF- α 和 IFN- γ 等细胞因子的表达, 进而可促进 Th1 细胞的分化; 同时, 维生素 C 通过降低 IL-4 的表达来抑制 Th2 细胞的生长。

2018 年, van Gorkom 等^[29]报道维生素 C 作为 5 甲基胞嘧啶双加氧酶 (ten eleven translocation, TET) 的辅助因子, 通过降低 Foxp3 的增强子甲基化的程度增加 Foxp3 的表达, 促进 Treg 的分化; 2017 年, Song 等^[30]报道维生素 C 也通过 Th17 的 DNA 去甲基化酶 Jmjd2 降低 IL-17 的启动子和增强子的甲基化程度, 促进 Th17 的分化。维生素 C 通过对以上两种酶的调控在维持 Th17 和 Treg 细胞的平衡中起到一定的作用。

维生素 C 和维生素 E 在免疫调节中发挥着协同作用, 在人体疾病的预防和治疗中均有一定的效果。目前有少数研究证明维生素 E 和 C 的单独使用及联合使用均会造成 DC 细胞 ROS 水平降低、蛋白激酶 C 和 p38-MAPK 等通路激活水平下降而抑制 NF- κ B 的作用, 并且联合使用效果最为明显, 处理后的 DC 细胞对促炎细胞因子的反应减弱, 并且能通过接触依赖的方式调节各类 T 细胞亚群^[31]。

3 结语与展望

早在 19 世纪末, 人们就发现维生素对健康有益。时至今日, 科学家对 20 多种维生素展开了大量的研究。维生素家族的成员之间有着完全不同的结构和理化性质, 这决定了维生素应用的广泛性和多样性。维生素家族的成员在医学、生物学、化学等各个领域扮演着重要的角色。维生素可以参与机体不同区域的生理活动, 在心血管系统、皮肤、脑、癌症治疗等方面均有一席之地。在免疫调节中, 维生素家族的成员也发挥了不小的作用, 本文中我们关注到免疫学领域中 13 种水溶性或脂溶性维生素发挥的作用。

机体所需的维生素主要通过饮食摄入, 在消化系统中被吸收利用。饮食中摄入的维生素主要通过以下几个方面参与机体免疫调节。(1) 维生素由消化系统进入机体, 在肠道中与机体免疫系统接触, 维生素 A、维生素 K、维生素 B1 参与了肠道黏膜免疫系统的免疫防御, 调控免疫细胞在肠道内发挥作用。(2) 维生素 B1、维生素 B3、维生素 B5 对巨噬细胞有调控作用, 介导巨噬细胞的生长及其细胞因子的分泌, 而巨噬细胞作为抗原提呈细胞介导机体的适应性免疫, 间接促进 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的增殖和分化, 影响机体的适应性免疫系统分泌相应的细胞因子, 这些维生素家族的成员是否直接参与 T 淋巴细胞的增殖和分化有待进一步研究。(3) 大多数维生素会影响 T 淋巴细胞的免疫调节功能, 通过介导 T 淋巴细胞的增殖、分化以及相应细胞因子的分泌达到促进或抑制炎症反应的目的。研究报道, 一些维生素家族的成员参与调控 NF- κ B 炎性通路, 介导 T 淋巴细胞对炎症反应的调控, 也有一些维生素通过表观遗传修饰调控一些去甲基化酶的作用以介导 T 淋巴细胞的分化, 其中的机制有些有待进一步的深入探讨。(4) 维生素在一些免疫疾病的治疗中起到辅助治疗的作用, 维生素 B5、维生素 B7 和维生素 B9 有助于自身免疫病的治疗, 在类风湿性关节炎、多发性硬化症等疾病中参与免疫系统的调节。(5) 两种或多种维生素的联合作用也有潜在的应用前景, 一些研究者证实维生素 E 和维生素 C 的联合使用在免疫调节中起到一些作用, 其中更多的联系有待进一步发掘。

[参 考 文 献]

- [1] Erkelens MN, Mebius RE. Retinoic acid and immune homeostasis: a balancing act. Trends Immunol, 2017, 38:

- 168-80
- [2] Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8: 685-98
- [3] Bivona JJ, Patel S, Vajdy M. Induction of cellular and molecular immunomodulatory pathways by vitamin E and vitamin C. *Expert Opin Biol Ther*, 2017, 17: 1539-51
- [4] Dionne S, Duchatelier CF, Seidman EG. The influence of vitamin D on M1 and M2 macrophages in patients with Crohn's disease. *Innate Immun*, 2017, 23: 557-65
- [5] Sarkar S, Hewison M, Studzinski GP, et al. Role of vitamin D in cytotoxic T lymphocyte immunity to pathogens and cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2016, 53: 132-45
- [6] Buondonno I, Rovera G, Sassi F, et al. Vitamin D and immunomodulation in early rheumatoid arthritis: a randomized double-blind placebo-controlled study. *PLoS One*, 2017, 12: e0178463
- [7] Yang CY, Leung PS, Adamopoulos IE, et al. The implication of vitamin D and autoimmunity: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2013, 45: 217-26
- [8] Murdaca G, Tonacci A, Negrini S, et al. Emerging role of vitamin D in autoimmune diseases: an update on evidence and therapeutic implications. *Autoimmun Rev*, 2019, 18: 102350
- [9] Javier RC, Mercedes AL, Manuel ND, et al. Vitamin D receptor polymorphism and DHCR7 contribute to the abnormal interplay between vitamin D and lipid profile in rheumatoid arthritis. *Sci Rep*, 2019, 9: 2546
- [10] Lewis ED, Meydani SN, Wu D. Regulatory role of vitamin E in the immune system and inflammation. *IUBMB Life*, 2019, 71: 487-94
- [11] Molano A, Meydani SN. Vitamin E, signalosomes and gene expression in T cells. *Mol Aspects Med*, 2012, 33: 55-62
- [12] 唐向亮. 联合维生素E和维生素C干预DEHP所致睾丸发育异常的研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2018
- [13] Fusaro M, Gallieni M, Rizzo MA, et al. Vitamin K plasma levels determination in human health. *Clin Chem Lab Med*, 2017, 55: 789-99
- [14] Hatanaka H, Ishizawa H, Nakamura Y, et al. Effects of vitamin K3 and K5 on proliferation, cytokine production, and regulatory T cell-frequency in human peripheral-blood mononuclear cells. *Life Sci*, 2014, 99: 61-8
- [15] Chaturvedi S, McCrae KR. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev*, 2017, 31: 406-17
- [16] Spinass E, Saggini A, Kritas SK, et al. Crosstalk between vitamin B and immunity. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2015, 29: 283-8
- [17] Moskowitz A, Andersen LW, Huang DT, et al. Ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine in sepsis: a review of the biologic rationale and the present state of clinical evaluation. *Crit Care*, 2018, 22: 283
- [18] Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, et al. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity*, 2014, 40: 128-39
- [19] Nemazannikova N, Mikkelsen K, Stojanovska L, et al. Is there a link between vitamin B and multiple sclerosis? *Med Chem*, 2018, 14: 170-80
- [20] Li L, Feng L, Jiang WD, et al. Dietary pantothenic acid deficiency and excess depress the growth, intestinal mucosal immune and physical functions by regulating NF- κ B, TOR, Nrf2 and MLCK signaling pathways in grass carp (*Ctenopharyngodon idella*). *Fish Shellfish Immunol*, 2015, 45: 399-413
- [21] Ueland PM, McCann A, Midttun Ø, et al. Inflammation, vitamin B6 and related pathways. *Mol Aspects Med*, 2017, 53: 10-27
- [22] Qian B, Shen S, Zhang J, et al. Effects of vitamin B6 deficiency on the composition and functional potential of T cell populations. *J Immunol Res*, 2017, 2017: 2197975
- [23] Theofylaktopoulou D, Ulvik A, Midttun Ø, et al. Vitamins B2 and B6 as determinants of kynurenines and related markers of interferon- γ -mediated immune activation in the community-based Hordaland Health Study. *Br J Nutr*, 2014, 112: 1065-72
- [24] Sedel F, Papeix C, Bellanger A, et al. High doses of biotin in chronic progressive multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler Relat Disord*, 2015, 4: 159-69
- [25] Kunisawa J, Hashimoto E, Ishikawa I, et al. A pivotal role of vitamin B9 in the maintenance of regulatory T cells *in vitro* and *in vivo*. *PLoS One*, 2012, 7: e32094
- [26] Pannérec A, Migliavacca E, De Castro A, et al. Vitamin B12 deficiency and impaired expression of amnionless during aging. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2018, 9: 41-52
- [27] Dardiotis E, Arseniou S, Sokratous M, et al. Vitamin B12, folate, and homocysteine levels and multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*, 2017, 17: 190-7
- [28] Ang A, Pullar JM, Currie MJ, et al. Vitamin C and immune cell function in inflammation and cancer. *Biochem Soc Trans*, 2018, 46: 1147-59
- [29] van Gorkom GNY, Klein Wolterink RGJ, Van Elssen CHMJ, et al. Influence of vitamin C on lymphocytes: an overview. *Antioxidants: Basel*, 2018, 7: 41-54
- [30] Song MH, Nair VS, Oh KI. Vitamin C enhances the expression of IL17 in a Jmjd2-dependent manner. *BMB Rep*, 2017, 50: 49-54
- [31] Tan PH, Sagoo P, Chan C, et al. Inhibition of NF- κ B and oxidative pathways in human dendritic cells by antioxidative vitamins generates regulatory T cells. *J Immunol*, 2005, 174: 7633-44